



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 033 578

⑫ Número de solicitud: 9101360

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 209/16

//A61K 31/40

A61K 31/405

⑭

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: 06.06.91

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 16.03.93

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
16.03.93

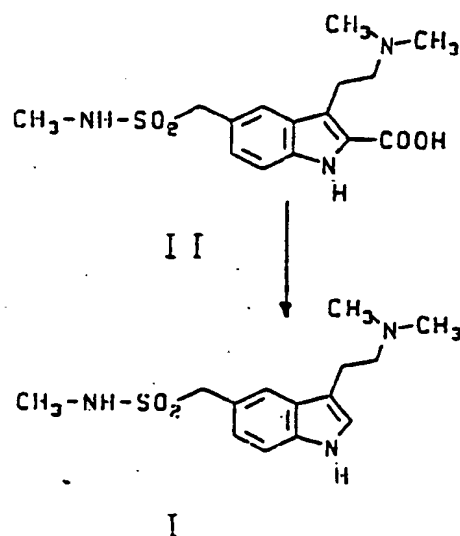
⑱ Solicitante/es: Inke, S.A.  
Pol. Ind. Can Pelegrí  
Sant Andreu de La Barca, Barcelona, ES

⑲ Inventor/es: Dalmases Barjoan, Pere;  
Marquillas Olondriz, Francisco;  
Bosch Rovira, Anna y  
Caldero Ges, José María

⑳ Agente: Ponti Grau, Ignacio

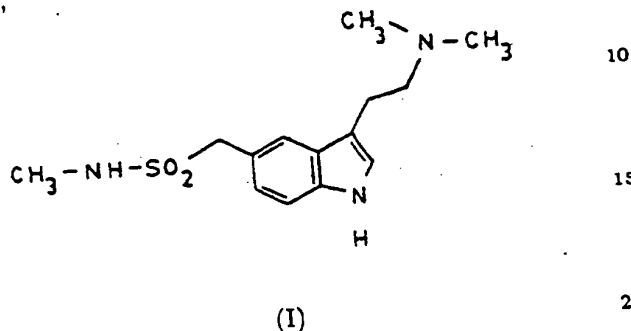
㉑ Título: Procedimiento para la obtención de 3 - [2 - (dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida.

㉒ Resumen:  
Procedimiento para la obtención de la 3 - [2 - (dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida. Consiste en la descarboxilación de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida (fórmula II), en presencia de un disolvente y de un catalizador adecuados, en atmósfera inerte y a una temperatura entre 190°C y 250°C, para obtener la 3 - [2 - (dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida (fórmula I), cuyas sales y solvatos son útiles en el tratamiento de la migraña.



## DESCRIPCION

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de la 3-[2 (dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida, que responde a la fórmula I,



compuesto que, en forma de sales y solvatos fisiológicamente aceptables, es útil en el tratamiento y/o prevención de la migraña.

En la patente ES-545810 se describe un procedimiento para la obtención del producto de interés por reducción de distintos grupos funcionales en la posición 3 del indol, que conducen al correspondiente grupo dimetilaminoetilo.

En la patente ES-552047 se describe un procedimiento para la obtención del producto de interés por síntesis de Fischer del indol, a partir de la hidrazona correspondiente.

En la patente ES-557480 se describe un procedimiento para la obtención del producto de interés por sustitución de un grupo saliente por dimetilamina, para la construcción del grupo dimetilaminoetilo situado en la posición 3 del indol.

En la patente ES-557481 se describe un procedimiento para la obtención del producto de interés por reacción de la metilamina con un derivado de ácido sulfónico para la construcción del grupo N-metil-metanosulfonamida situado en la posición 5 del indol.

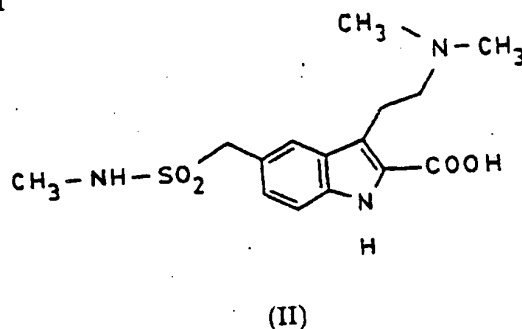
En la patente ES-557482 se describe un procedimiento para la obtención del producto de interés por metilación del grupo metanosulfonamida a N-metil-metanosulfonamida, situado en la posición 5 del indol y/o por monometilación del grupo metilaminoetilo o dimetilación del grupo aminoetilo, situados en la posición 3 del indol, para la construcción del grupo dimetilaminoetilo correspondiente.

En la patente ES-557483 se describe un procedimiento para la obtención del producto de interés por deshidrogenación de una indolina convenientemente sustituida para dar el indol correspondiente.

En la patente ES-523039 se describe el mismo procedimiento que en la ES-552047 para la obtención de un grupo de derivados de indol, entre los que se halla el producto de interés.

ES conocida la descarboxilación de 2-carboxilindoles en medio ácido acuoso (J. Chem. Soc, 4589 (1956) o en el seno de quinoleína y en presencia de distintos catalizadores de cobre, por ejemplo pentafluorofenil cobre (J. Am. Chem. Soc. 92, 3187 (1970)).

En la presente invención se describe un nuevo procedimiento para la obtención de la 3-[2 -(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida, que consiste en la descarboxilación de la 2-carboxi-3-[2 -(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida de fórmula II



en presencia de un disolvente y de un catalizador adecuados, en atmósfera inerte y a temperatura entre 19°C y 250°C.

El compuesto II puede obtenerse al hacer reaccionar las 2-carboxi-3-(2-tosiletil)-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamidas con dimetilamina, seguido de saponificación del grupo 2-carboxi.

La descarboxilación del 2-carboxiindol II puede efectuarse en el seno de quinoleína como disolvente único o de sus mezclas con disolventes orgánicos tales como trietilenglicol dimetileter, difeniléter, etc., bajo corriente de nitrógeno seco.

La reacción se realiza en presencia de un catalizador adecuado tal como cobre en polvo, óxido cuproso, cloruro cuproso, cromito cúprico, pentafluorofenil cobre o la sal cúprica del compuesto II, utilizando en una proporción entre 5% y 10% molar respecto al compuesto II.

La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre 190°C y 250°C, preferentemente a unos 205°C.

El producto deseado se aísla por los métodos convencionales y se purifica por recristalización. Ejemplo 1:

*Descarboxilación con Quinoleína y óxido cuproso.*

2 g (6 mmoles) de 2-carboxi-3-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida se disuelven en 20 ml de quinoleína seca. Se añaden 40 mg (0,3 mmoles) de óxido cuproso y se calienta la suspensión agitada, bajo corriente de nitrógeno seco, hasta 205°C. Se mantiene la mezcla de reacción a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de CO<sub>2</sub> (30-40 min.). se deja enfriar hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtra a través de decalite. El filtrado se concentra por destilación a vacío del disolvente, proporcionando un residuo que se suspende en 40 ml de diclorometano y se filtra. El nuevo filtrado se lava tres veces con 15 ml de solución acuosa al 10% de amoníaco, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo sólido obtenido se lava con 20 ml de hexano y se seca a 40°C, obteniéndose 1,4 g (80%) del producto como sólido ocre claro, que se purifica por recristalización de isopropanol.

Punto de fusión:	170-171°C.
IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :	3360, 3040, 2779, 1485, 1315, 1152, 1124, 1092, 826, 801, 628, 533, 513
RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:	2,31 (s, 6H; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) 2,61 (s, 3H; $\text{CH}_3\text{-NH}$ ) 2,60-2,90 (m, 4H; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ) 2,80 (señal ancha, 1H; $\text{NH}$ ; $\text{NH-SO}_2$ ) 4,25 (s, 2H; $\text{SO}_2\text{-CH}_2$ ) 7,00-7,50 (señal compleja, 4H; protones aromáticos). 9,50 (señal ancha, 1H; $\text{NH}$ indol)
Análisis elemental:	$\text{C}_{14} \text{H}_{21} \text{N}_3 \text{O}_2 \text{S}$ (P.M.: 295,40)
% Calculado:	C, 56,92; H, 7,17; N, 14,22; S, 10,83
% Hallado:	C, 56,88; H, 7,20; N, 14,19; S, 10,80

## Ejemplo 2:

*Descarboxilación con quinoleína/difeniléter y cobre en polvo.*

2 g (6 mmoles) de 2-carboxi-3-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida se suspenden en 20 ml de difeniléter precalentado a 50°C. Se añaden 1,4 ml de quinoleína (12 mmoles), 40 mg (0,6 mmoles) de cobre en polvo y se calienta la suspensión agitada, bajo corriente de nitrógeno seco, hasta 205°C. Se mantiene la mezcla de reacción a ésta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de  $\text{CO}_2$  (1 Hora). Se deja enfriar hasta 50°C y la mezcla de reacción se filtra a través de decalite. El filtrado se concentra por destilación a vacío del disolvente, proporcionando un residuo que se suspende en 40 ml de diclorometano y se filtra. El nuevo filtrado se lava tres veces con 15 ml de solución acuosa al 10% de amoníaco, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo sólido obtenido se lava con 20 ml de hexano y se seca a 40°C, obteniéndose 1,2 g (69%) del producto como sólido ocre claro, que se purifica por recrisc-

talización de isopropanol. La constante físicas y espectroscopias del producto coinciden con las del producto obtenido en el ejemplo 1.

## Ejemplo 3:

*Succinato de la 3-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida.*

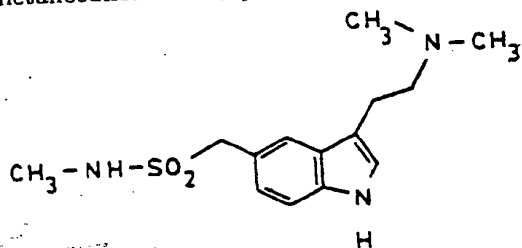
2,95 g (10 mmoles) de 3-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-indol-5-metanosulfonamida y 1,18 g (10 mmoles) de ácido succínico se agitan en 15 ml de agua destilada durante 10 min, hasta disolución total. El succinato se aísla por eliminación del agua por métodos convencionales, tales como destilación a vacío, liofilización, atomización, etc.

El producto puede purificarse eventualmente por recrystalización de etanol.

Punto de fusión:	164-165°C.
IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :	3265, 3120, 1574, 1307, 1154, 1122, 821, 644, 528.
RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ), ppm:	2,36 (s, 4H; $\text{CH}_2\text{-COOH}$ ) 2,40 (s, 6H; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) 2,55 (m, 3H; $\text{CH}_3\text{-NH}$ ) 2,65-3,00 (m, 4H; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ) 4,35 (s, 2H; $\text{CH}_2\text{-SO}_2$ ) 6,85 (señal ancha, 3H; $\text{NH-SO}_2$ y $\text{COOH}$ ) 7,00-7,60 (señal compleja, 4H; protones aromáticos). 11,80 (señal ancha, 1H; $\text{NH}$ indol)
Análisis elemental:	$\text{C}_{14} \text{H}_{21} \text{N}_3 \text{O}_2 \text{S}$ · $\text{C}_4 \text{H}_6 \text{O}_4$ (P.M.: 413,29)
% Calculado:	C, 52,29; H, 6,58; N, 10,16; S, 7,75
% Hallado:	C, 52,32; H, 6,55; N, 10,20; S, 7,71

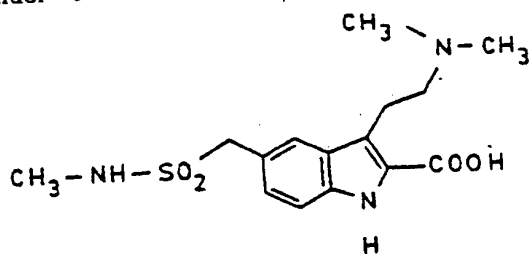
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de la 3-[2-(dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida, que responde a la fórmula I,



(I)

que consiste en la descarboxilación de la 2-carboxi-3-[2-(dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida, de fórmula II



(II)

en un medio disolvente, en presencia de un catalizador y a temperatura adecuados.

2. Procedimiento para la obtención de la 3-[2-(dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de descarboxilación del producto II se realiza en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos, tales como quinoleína o una mezcla de quinoleína y trietilenglicol dimetiléter o difeniléter, en preferencia quinoleína, en atmósfera inerte.

3. Procedimiento para la obtención de la 3-[2-(dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción de descarboxilación del producto II se realiza en presencia de entre un 5 y un 10% molar de un catalizador, tal como cobre en polvo, óxido cuproso, cloruro cuproso, cromito cúprico, pentafluorofenil cobre o la sal cúprica del compuesto II, de preferencia óxido cuproso o cobre en polvo.

4. Procedimiento para la obtención de la 3-[2-(dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque la reacción de descarboxilación del producto II puede efectuarse a una temperatura comprendida entre 190°C y 250°C, preferentemente a unos 205°C.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES. 2 03 78

⑫ N.º solicitud: 9101360

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 06.06.91

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>: C07D 209/16 // A61K 31/40

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP-A1-147107 (GLAXO GROUP Ltd.) *Todo el documento *	1-4
A	EP-A2-145459 (GLAXO GROUP Ltd.) *Todo el documento *	1-4
A	GB-A-2081717 (GLAXO GROUP Ltd.) * Todo el documento *	1-4

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe  
31.07.92

Examinador  
M. Ojanguren Fernández

Página  
1/1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**